

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 959 936**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **10 02068**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 47/22 (2006.01), A 61 K 9/72**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14.05.10.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.11.11 Bulletin 11/46.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *PHYSICA PHARMA Société par
actions simplifiée — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : *POUGNAS JEAN-LUC et BROUS-
SAUD OLIVIER.*

⑦3 Titulaire(s) : *PHYSICA PHARMA Société par actions
simplifiée.*

⑦4 Mandataire(s) : *CABINET MURGITROYD.*

⑤4 **COMPOSITION NASALES A VISEE SYSTEMIQUE A BASE DE COCOYL PROLINE OU D 'AU MOINS UN DE
SES CONSTITUANTS.**

⑤7 Composition pharmaceutique administrable par voie
nasale, comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de
ses constituants et un agent thérapeutique, son procédé
d'obtention et ses utilisations.

FR 2 959 936 - A1



Compositions nasales à visée systémique à base de cocoyl proline ou
d'au moins un de ses constituants.

5 Parmi les différents sites d'application de médicaments à l'organisme, la muqueuse nasale revêt un intérêt particulier du fait de sa facilité d'accès et de sa riche vascularisation.

10 Il est ainsi possible d'utiliser cette voie d'administration pour des molécules thérapeutiques destinées non seulement à traiter des désordres locaux (administration topique utilisée la plupart du temps pour traiter des inflammations ou des infections de la cavité nasale) mais également pour permettre à un principe actif d'atteindre la circulation générale (action systémique qui permet de traiter des pathologies diverses et variées).

15 Ainsi, l'utilisation de la muqueuse nasale en tant que site d'administration de molécules thérapeutiques à visée systémique est aujourd'hui connue de l'homme du métier. A titre d'exemple, on pourra citer les molécules thérapeutiques suivantes qui utilisent cette voie d'administration : le
20 sumatriptan, la desmopressine, la calcitonine, la busérelina, la nafaréline, etc.

25 Si la voie d'administration intra-nasale revêt un intérêt particulier, elle présente tout de même des inconvénients qui limitent de façon significative le recours à cette voie d'administration, parmi lesquels :

- Une très faible surface d'absorption, laquelle représente environ 150 cm², soit 0,06% de la surface d'absorption intestinale, cette dernière développant, quant à elle, 250m². En raison de cette très
30 faible surface d'absorption, la voie nasale ne peut s'envisager que

pour administrer de très faibles doses d'agents thérapeutiques (la posologie usuelle est en général très inférieure à 20 mg en quantité d'agent thérapeutique par unité d'administration) Ainsi, le tableau suivant présente les valeurs relevées dans la littérature:

5

Agent Thérapeutique	Aire Thérapeutique / Indication principale	Posologie moyenne usuelle (par administration nasale)
Sumatriptan	Traitement de la migraine	10 à 20 milligrammes
Desmopressine	Hormone antidiurétique à usage diagnostique	0,5 à 1 microgramme
Buseréline	Traitement Hormonal du cancer de la prostate	0,4 milligrammes
Nafaréline	Traitement Hormonal de l'endométriose	160 à 240 microgrammes
Calcitonine	Traitement Hormonal de l'ostéoporose	10 à 40 microgrammes

- D'autre part, la muqueuse nasale offre une faible perméabilité aux agents thérapeutiques car elle exerce naturellement un rôle de barrière et de défense de l'organisme vis-à-vis des corps étrangers potentiellement pathogènes ou toxiques. Il faut également signaler qu'au sein de cette muqueuse siègent des mécanismes de défense immunitaire susceptibles de gêner le passage transmuco-
sals desdits agents thérapeutiques.

10

- 5 - Ainsi, en règle générale, moins de 10%, voire moins de 5% de la dose administrée en agent thérapeutique, se retrouve dans la circulation systémique, ce qui met en évidence la faible biodisponibilité des agents thérapeutiques à visée systémique administrés au niveau de la muqueuse nasale. A titre d'exemple, les valeurs mentionnées dans la littérature ont été reprises dans le tableau ci-dessous :

Agent Thérapeutique	Aire Thérapeutique / Indication principale	Fraction de la dose administrée retrouvée dans la circulation systémique (en %)
Sumatriptan	Traitement de la migraine	~16%
Desmopressine	Hormone antidiurétique à usage diagnostique	<10%
Busérelène	Traitement Hormonal du cancer de la prostate	<3%
Nafaréline	Traitement Hormonal de l'endométriose	<3%
Calcitonine	Traitement Hormonal de l'ostéoporose	<5%

- 5 - En d'autres termes, il est fréquent qu'au moins 90%, voire au moins 95% de la dose administrée en agent thérapeutique demeure au niveau de la muqueuse nasale et ne parvienne pas à atteindre la circulation générale. Cette dose est appelée dose résiduelle. Outre le fait que cette dose résiduelle représente une perte financière due à la non-utilisation d'une quantité substantielle d'agent thérapeutique (ce qui peut s'avérer parfois très onéreux), ladite dose résiduelle est fortement susceptible de provoquer des effets indésirables sur la muqueuse nasale, comme ceci est expliqué ci-après.

10

- 15 - En effet, la muqueuse nasale est une zone fragile et facilement irritable. Comme mentionné précédemment, une dose résiduelle significative en agent thérapeutique peut provoquer des effets indésirables au niveau de la muqueuse nasale, tels que des irritations. A titre d'exemple, le tableau présenté ci après reprend les effets indésirables observés sur cette muqueuse, effets que l'on peut légitimement attribuer à la persistance d'une dose résiduelle

20 significative en en agent thérapeutique non absorbé.

Agent Thérapeutique	Aire Thérapeutique / Indication principale	Dose résiduelle non absorbée	Effets secondaires locaux reportés (fréquence et désignation)
Sumatriptan	Traitement de la migraine	~8,4 à 16,8 milligrammes soit 84% de la dose administrée	Très fréquent : goût désagréable + nausées Fréquent: irritation du nez et de la gorge avec brulures et saignement
Desmopressine	Hormone antidiurétique à usage diagnostique	4,5 à 9 microgrammes soit près de 90% de la dose administrée	Fréquent : congestion nasale, épistaxis, irritation, rhinite
Buséreliné	Traitement Hormonal du cancer de la prostate	390 microgrammes soit près de 97% de la dose administrée	Fréquent : irritation du nez et de la gorge, trouble de l'odorat
Nafaréline	Traitement Hormonal de l'endométriose	155 à 233 microgrammes soit près de 97% de la dose administrée	Fréquent : irritation nasale
Calcitonine	Traitement Hormonal de l'ostéoporose	9,5 à 38 microgrammes soit près de 95% de la dose administrée	Très fréquent : rhinite, œdème, congestion, irritation, saignement

Le caractère potentiellement irritable de la muqueuse nasale limite d'ailleurs l'utilisation de composés tels que des surfactants, des solvants ou encore des co-solvants auxquels l'homme du métier pourrait être tenté
5 d'avoir recours afin de faciliter le passage transmucosal d'agents thérapeutiques. Pour toutes les raisons mentionnées supra, la voie nasale constitue en pratique une voie d'administration alternative, qui ne s'envisage que dans certains cas particuliers, notamment lorsque l'homme du métier recherche une réponse pharmacologique d'installation rapide ce
10 qui peut être le cas dans le traitement des crises de migraine par exemple. Dans d'autres cas, cette voie peut revêtir un avantage particulier pour des molécules rapidement dégradées dans le tube digestif ou rapidement métabolisées dans le foie en raison d'un effet de premier passage hépatique. En outre, la voie nasale peut représenter un intérêt particulier
15 lorsqu'il est impossible d'administrer un médicament par voie orale, par exemple dans le cas de nausées au cours desquelles le patient aura tendance à régurgiter les substances absorbées au travers de vomissements. De surcroît, la voie nasale peut également représenter une alternative intéressante pour les substances qui ne peuvent être
20 administrées au patient que sous forme injectable.

Il existe par conséquent un réel besoin de résoudre les problématiques exposées ci-dessus, à savoir de permettre d'une part d'administrer un agent thérapeutique par voie nasale avec une biodisponibilité satisfaisante
25 et d'autre part de réduire significativement la dose résiduelle retrouvée au niveau de la muqueuse nasale.

La demanderesse a découvert, de façon surprenante, que des compositions pharmaceutiques administrables par voie nasale et à visée
30 systémique comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses

constituants étaient susceptibles non seulement de respecter parfaitement l'intégrité de la muqueuse nasale mais également d'augmenter significativement la dose d'agent thérapeutique retrouvée dans le sang, c'est-à-dire d'améliorer significativement la biodisponibilité de l'agent thérapeutique de telle sorte qu'il devient possible d'administrer une dose réduite de l'agent thérapeutique et d'obtenir une efficacité à tout le moins équivalente à celle observée dans l'état de la technique. On notera que cette efficacité est obtenue en utilisant une dose en agent thérapeutique significativement réduite par rapport aux doses usuelles. La conséquence ne se mesure pas uniquement sur la seule « économie » de réduction de la dose administrée. En effet, en améliorant la fraction de la dose absorbée et en réduisant significativement la dose administrée, il ressort que la quantité d'agent thérapeutique non absorbée est très significativement réduite, diminuant ainsi l'exposition de la muqueuse nasale à cette quantité d'agent thérapeutique non absorbée, ce qui limite par conséquent le risque d'apparition de phénomènes irritatifs au niveau de ladite muqueuse nasale.

Ceci est tout à fait inattendu et ne pouvait être déduit de l'état de la technique dans son ensemble. En effet, aucune composition nasale à visée systémique comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants n'est divulguée ou suggérée dans l'art antérieur comme présentant de telles propriétés à l'égard de la muqueuse nasale.

En outre, ceci ne pouvait pas non plus être déduit des demandes de brevet antérieures déposées au nom de la demanderesse, notamment des demandes de brevet internationales WO 02/076506 et WO 03/055528.

En effet, la demande internationale WO 02/076506 divulgue des compositions à base de lipoaminoacides sans aucunement divulguer de compositions adaptées à un usage nasal. De surcroît, les compositions décrites dans cette demande sont toutes relatives à des systèmes dispersés, lesquels mettent en œuvre lesdits lipoaminoacides. Ainsi, les exemples 1 à 8 ont trait à des systèmes dispersés comprenant notamment des surfactants (tels que le PEG30 polyhydroxystéarate) et des solvants (comme le propylène glycol ou ses dérivés), de même que des composés lipophiles (tels que l'huile de soja ou l'acide oléique), et ce dans des proportions importantes (en moyenne le total de ces composés dépasse 50% du poids de la composition). Or, l'usage de tels composés ne peut être compatible avec une administration nasale du fait des effets indésirables prévisibles qu'ils induiraient comme des irritations, des œdèmes, des congestions ou des saignements (épistaxis). De ce fait, l'usage de tels systèmes ne peut être envisagé pour une application sur la muqueuse nasale, si bien que cette voie d'administration ne constitue pas une voie d'administration privilégiée pour ce qui concerne l'invention objet de WO 02/076506. Les voies d'administration privilégiées sont en effet la voie orale, la voie transdermique ou pulmonaire (cf. WO 02/076506, page 8, lignes 9-10), et de préférence les voies orale et pulmonaire (cf. revendication 1). C'est donc en toute logique que cette demande internationale ne présente aucun exemple utilisant un lipoaminoacide dans un tel système dispersé en vue d'une administration par voie nasale.

Par ailleurs, il est connu de l'homme du métier que les composés ioniques tels que les lipoaminoacides sont généralement susceptibles d'entraîner des effets irritants sur l'épiderme ou sur les muqueuses. Cette propriété est d'ailleurs commune à tous les agents ioniques, car ces derniers sont porteurs de charge lorsqu'ils sont mis en solution. Cette charge terminale leur permet alors de s'organiser en micelles. Au contact d'une membrane

biologique, ces micelles peuvent désorganiser les lipides membranaires, entraînant ainsi une altération des barrières cellulaires et une fuite de matériel cellulaire. De telles propriétés sont incompatibles avec une utilisation sur la muqueuse nasale qui est, comme cela est mentionné
5 précédemment, particulièrement fragile et irritable. Il était donc tout à fait inattendu, au regard des propriétés potentiellement irritantes des lipoaminoacides, que la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants puisse être utilisée dans une composition nasale.

10 La demande internationale WO 03/055528, quant à elle, se limite à la description d'associations ioniques entre un lipoaminoacide et une molécule biologiquement active. L'usage de cocoyl proline ou au moins un de ses constituants en tant que lipoaminoacide dans une composition administrable par voie nasale n'est nullement exemplifiée. En outre, cette
15 demande internationale ne divulgue, pas plus que ne suggère, l'utilisation de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants dans une composition administrable par voie nasale à visée systémique.

Un objet de la présente invention consiste donc en une composition
20 pharmaceutique administrable par voie nasale comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants, de préférence de la cocoyl L-proline ou au moins un de ses constituants, et un agent thérapeutique, ledit agent thérapeutique étant sélectionné dans le groupe constitué par les molécules thérapeutiques et les peptiques thérapeutiques.

25 La présente invention a pour but de permettre à une dose significative d'agent thérapeutique d'atteindre la circulation générale (administration systémique) via un passage transmembranaire au niveau de la muqueuse nasale, tout en limitant la dose résiduelle en agent thérapeutique au
30 niveau de la muqueuse nasale.

Par « administrable par voie nasale », il convient de comprendre qu'une administration nasale de la composition selon l'invention permettrait d'obtenir une biodisponibilité satisfaisante de l'agent thérapeutique, tout en n'induisant pas d'effets secondaires substantiels, tels que des phénomènes irritatifs et/ou douloureux. De préférence, l'administration par voie nasale de l'agent thérapeutique au sens de la présente invention ne génère pas d'effets secondaires significatifs, tels que les phénomènes irritatifs et/ou douloureux susvisés.

10

Par « biodisponibilité satisfaisante », on entend une fraction significative de la dose ou une amélioration significative de la fraction de la dose en agent thérapeutique qui atteint la circulation générale ainsi qu'une vitesse suffisante avec laquelle elle l'atteint. On notera que l'atteinte de la circulation générale par l'agent thérapeutique constitue ainsi une condition pour que celui-ci exerce son action au niveau des cibles permettant d'obtenir l'effet pharmacologique escompté.

15

Par « cocoyl proline ou au moins un de ses constituants », on entend, au sens de la présente invention, un produit résultant de la condensation de la fonction amine portée par la proline avec la fonction acide carboxylique portée par un ou plusieurs des acides gras présents dans l'huile de coco naturelle ou purifiée. L'huile de coco contient généralement un mélange d'acides gras dont la longueur de la chaîne carbonée peut être comprise entre 6 et 18 atomes de carbone (mélange d'acides gras en C₆-C₁₈). Ainsi, l'expression « cocoyl proline ou au moins un de ses constituants » désigne le produit de condensation de la proline avec le mélange d'acides gras compris dans l'huile de coco de même que tout constituant issu de cette condensation. Parmi les acides gras principaux présents dans l'huile de coco on pourra citer pour exemple, les acides lauriques et myristiques

20

25

30

(l'acide laurique étant particulièrement préféré car il représente généralement l'acide gras majoritairement présent dans l'huile de coco) dont les produits de condensation avec la proline sont respectivement désignés sous les termes de lauroyl proline et myristoyl proline.

5

L'invention concerne également toute composition nasale à visée systémique comprenant au moins un constituant acyle C₆-C₁₈ proline, ledit acide étant constitué par une chaîne grasse présente dans l'huile de coco. A titre d'exemple, les acides gras naturellement présents dans l'huile de

10 coco sont généralement l'acide caproïque, l'acide caprylique, l'acide caprique, l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique, l'acide palmitoléique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide linoléique et l'acide linoléique.

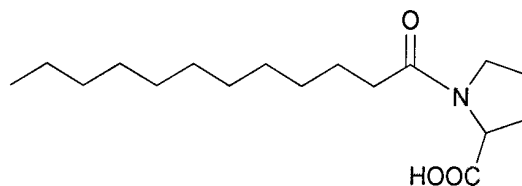
15 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, on utilisera, aux fins de la présente invention, la forme lévogyre (forme L) de la proline, à savoir la L-proline qui est la forme retrouvée à l'état naturel. Dans ce mode de réalisation préféré, le produit résultant de la condensation de la L-proline avec une huile de coco naturelle ou purifiée sera, fort

20 logiquement, la cocoyl L-proline.

De préférence, la composition selon l'invention comprend de la lauroyl proline et préférablement de la lauroyl L-proline.

25 A titre d'exemple, on pourra donc fournir la formule générale de la L-lauroyl proline indiquée ci-dessous :

30



5

Par « molécules thérapeutiques », il convient de comprendre toutes molécules dotées d'une activité pharmacologique à visée systémique, administrée à titre préventif, curatif ou diagnostique, d'origine naturelle ou synthétique et de nature non peptidique.

Préférentiellement, on utilisera, aux fins de la présente invention, des «petites molécules thérapeutiques » correspondant à la définition susvisée et ayant un poids moléculaire inférieur à 1000 g et dont la posologie d'administration est inférieure à 1mg/kg.

De préférence, les molécules thérapeutiques appartiennent à la famille des antimigraineux comme les dérivés de triptans (le sumatriptan, le naratriptan, le rizatriptan...) des anti-nauséeux comme les antagonistes 5-HT₃ (ondanstron, granisetron, dolasetron...), des antalgiques comme les analgésiques morphiniques (fentanyl, alfentanyl, sufentanyl...), des hypnotiques comme le zolpidem, des anxiolytiques comme les benzodiazépines (diazépam, triazolam, estazolam, etc...).

25

L'expression « peptide thérapeutique » désigne toute molécule dotée d'une activité pharmacologique, administrée à titre préventif, curatif ou diagnostique comprenant un enchaînement d'au moins deux acides aminés. Parmi ces peptides thérapeutiques on pourra citer les peptides thérapeutiques de synthèse (tels que la buséreline, la nafaréline, la goséreline), les peptides naturels dont la chaîne peptidique contient jusqu'à dix acides aminés (tels que le glutathion dont la chaîne peptidique

30

contient trois acides aminés), les peptides de taille intermédiaire dont la chaîne peptidique contient jusqu'à cinquante acides aminés (comme la calcitonine de saumon dont la chaîne peptidique contient trente-deux acides aminés) les protéines thérapeutiques de plus grande taille dont la chaîne peptidique peut comporter plusieurs centaines d'acides aminés (comme la somatropine).

Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend, comme unique constituant de la cocoyl proline, la lauroyl proline, et de préférence la lauroyl L-proline.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, la composition selon l'invention ne comprend pas d'agents irritants, c'est-à-dire d'agents, tels que des surfactants, des solvants ou co-solvants organiques, etc. qui seraient susceptibles d'induire une irritation de la muqueuse nasale aux doses habituellement utilisées.

De préférence, la composition selon l'invention est présentée sous forme d'au moins une dose unitaire d'administration. Ainsi, la composition selon l'invention pourra se présenter commercialement sous la forme d'une ou plusieurs doses unitaires d'administration, en fonction de la nature de l'agent thérapeutique choisi et de sa posologie d'administration. Le traitement pourra être mono-dose ou multi-doses, en fonction notamment de l'agent thérapeutique utilisé et de la pathologie à traiter. Le conditionnement sera donc sélectionné en fonction. On utilisera de préférence un conditionnement de type diffuseur adapté pour l'administration de médicament par voie nasale tel qu'un pulvérisateur (spray) ou un nébuliseur en fonction de l'application envisagée. Ce pulvérisateur ou nébuliseur pourra suivant le cas délivrer la composition selon une cinétique de diffusion immédiate – cinétique classique – ou bien

selon une cinétique de diffusion lente ou prolongée pouvant aller de quelques secondes à quelques dizaines de secondes.

5 De manière surprenante, il a été constaté que la composition selon la présente invention possède des propriétés tout aussi inattendues qu'intéressantes, dans la mesure où elle permet de réduire les doses d'agent thérapeutique utilisées dans le cadre d'une administration par voie nasale, et ce sans altérer la tolérance locale et la sécurité d'utilisation du traitement.

10

Un autre avantage non négligeable est que la composition selon l'invention permet de rendre accessible la voie d'administration nasale (à visée systémique) à des molécules dont la posologie d'administration est supérieure à 5 mg voire 10 ou 20 mg.

15

Toutefois et préférentiellement, la quantité d'agent thérapeutique est inférieure à 50 mg par dose unitaire d'administration, et de préférence inférieure à 10 mg par dose unitaire d'administration afin de réduire l'exposition de l'agent thérapeutique sur la muqueuse nasale lors de chaque administration.

20

Avantageusement, le rapport molaire cocoyl proline ou au moins un de ses constituants/agent thérapeutique est inférieur à 50, et de préférence inférieur à 10, la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants agissant la plupart du temps dans un rapport molaire proche de 1/1 avec l'agent thérapeutique, ceci permettant de réduire l'exposition de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants sur la muqueuse nasale lors de chaque administration.

25

Avantageusement, ladite composition comprend un véhicule liquide aqueux ou pulvérulent.

5 Selon un mode de réalisation préféré, ledit véhicule aqueux ou pulvérulent représente plus de 50%, et de préférence plus de 75%, du volume de la dose unitaire à administrer ; ledit véhicule aqueux ou pulvérulent exerçant également la fonction de « diluant », et ce en vue d'éviter l'exposition de compositions trop concentrées en agent thérapeutique sur la muqueuse nasale lors de chaque administration.

10

Préférentiellement la dose unitaire d'administration représente un volume inférieur à 1 mL et plus généralement voisin de 100 µl. Ces volumes sont compatibles avec une administration nasale de l'invention et peuvent s'envisager suivant une cinétique d'administration immédiate (rapide) ou
15 prolongée sur plusieurs secondes voir plusieurs dizaines de secondes selon le système diffuseur utilisé. En outre, cette administration nasale pourra être effectuée dans une ou deux narines, consécutivement ou simultanément, selon l'embout nasal employé.

20

Un autre objet de la présente invention consiste en une composition pharmaceutique telle que précédemment décrite pour son utilisation en tant que médicament administrable par voie nasale.

25

Plus précisément, la présente invention concerne également la composition pharmaceutique susvisée pour son utilisation par voie nasale en tant que médicament dans le traitement :

- de la migraine lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des antimigraineux comme les dérivés de triptans tels que le sumatriptan, le naratriptan et le

30

rizatriptan ;

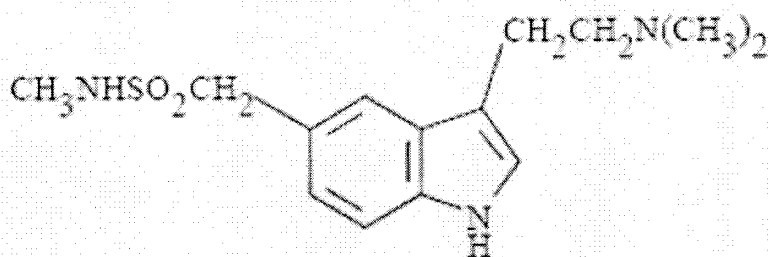
- des nausées lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des anti-nauséux comme les antagonistes 5-HT3 tels que l'ondanstron, le granisetron et le dolasetron ;
- 5 - de la douleur lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des antalgiques comme les analgésiques morphiniques tels que le fentanyl, alfentanyl et sufentanyl ;
- des troubles du sommeil lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi
10 les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des hypnotiques comme le zolpidem ;
- des troubles de l'anxiété lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des anxiolytiques comme les benzodiazépines telles que le diazépam, le triazolam, et
15 l'estazolam ;
- des maladies prolifératives ou des cancers, en particulier de nature hormono-dépendante, lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi le groupe des peptides de synthèse comme la nafaréline la buséreléline ou la goséreléline ;
- 20 - des désordres hormonaux ou des troubles métaboliques lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi le groupe des peptides naturels de petite taille, à savoir jusqu'à dix acides aminés, de taille moyenne, à savoir entre onze et cinquante acides aminés, et de taille importante, à savoir un nombre d'acides aminés supérieur à cinquante, comme respectivement le
25 glutathion, la calcitonine et la somatropine.

De préférence, l'agent thérapeutique est sélectionné dans le groupe constitué par les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des triptans telles que le sumatriptan, le rizatriptan ou le naratriptan.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, l'agent thérapeutique est le sumatriptan.

5 Le sumatriptan a pour dénomination chimique 3-[2-(diméthylamino)éthyl]-N-méthyl-1H-indole-5-méthanesulfonamide.

La formule chimique du sumatriptan est la suivante :



10 Comme mentionné précédemment, le sumatriptan appartient à la classe thérapeutique des triptans, famille de molécules largement utilisées pour traiter les épisodes migraineux.

15 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, la composition selon l'invention comprend du sumatriptan en tant qu'agent thérapeutique et est utilisable par voie nasale (à visée systémique) en temps que médicament dans le traitement de la migraine, et de préférence des crises de migraine.

20 En d'autres termes, l'invention concerne également l'utilisation d'une composition pharmaceutique comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants, de préférence de la cocoyl L-proline ou au moins un de ses constituants et du sumatriptan en tant qu'agent thérapeutique, pour la préparation d'un médicament administrable par voie nasale
25 destiné à traiter la migraine, et de préférence des crises de migraine.

L'invention a également pour objet une méthode pour traiter la migraine, et de préférence les crises de migraine, ladite méthode comprenant l'administration par voie nasale à un individu d'une composition pharmaceutique comprenant de la cocoyl L- proline ou au moins un de ses constituants et du sumatriptan en tant qu'un agent thérapeutique.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation de la cocoyl L- proline ou au moins un de ses constituants dans une composition pharmaceutique administrable par voie nasale comprenant un agent thérapeutique afin de favoriser le passage transmucosal dudit agent thérapeutique au niveau de la muqueuse nasale et/ou de diminuer la dose résiduelle dudit agent thérapeutique au niveau de ladite muqueuse nasale.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique administrable par voie nasale comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants, de préférence de la cocoyl L-proline ou au moins un de ses constituants, et un agent thérapeutique, tel que défini précédemment, ladite composition comprenant en outre au moins un excipient non-irritant permettant de favoriser le passage transmucosal au niveau de la muqueuse nasale.

Encore un autre objet de la présente invention consiste en un procédé d'obtention de la présente composition pharmaceutique, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- a. Introduction d'un volume d'eau représentant entre 70% et 90%, et de préférence environ 80%, du poids de la composition obtenue *in fine* dans un récipient muni d'un agitateur ;

- b. Ajout d'une quantité souhaitée de cocoyl proline ou d'au moins un de ses constituants et d'agent thérapeutique sous agitation modérée à une température d'environ 50°C ;
- c. Refroidissement de la solution formée sous agitation ;
- 5 - d. Ajout d'une quantité souhaitée d'eau afin d'obtenir une solution dûment dosée en agent thérapeutique.

D'une manière générale, le procédé d'obtention de la composition selon l'invention consiste généralement à introduire dans un véhicule aqueux, tel
10 que de l'eau, l'agent thérapeutique désiré et la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants sous agitation.

De préférence, on utilisera à l'étape b du procédé précité de la lauroyl proline, et de préférence de la lauroyl L- proline, en tant qu'unique
15 constituant de la cocoyl proline.

Alternativement, un procédé d'obtention utile notamment pour les agents thérapeutiques sensibles à la température peut être utilisé. Ce dernier consiste pour exemple en la préparation préalable d'une solution de
20 cocoyl proline ou au moins un de ses constituants en présence d'un large volume d'eau pouvant représenter jusqu'à 80% du volume final de la solution et dans lequel une quantité d'hydroxyde de sodium est introduite afin d'obtenir une solution dont le pH est voisin de la neutralité. Selon ce procédé alternatif, il est possible de chauffer la solution initiale afin
25 d'accélérer la solubilisation de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants sous agitation modérée. Dans ce cas, on laissera alors la solution obtenue refroidir sous agitation à température ambiante avant d'introduire l'agent thérapeutique. Toujours sous agitation, l'agent thérapeutique peut être alors introduit dans la solution ainsi préparée

selon les proportions décrites dans l'invention afin d'obtenir suivant le cas :

- 5 - une solution nasale qui pourra être répartie directement dans un diffuseur de type pulvérisateur ou nébuliseur après, le cas échéant, un traitement stérilisant par filtration ;
- une préparation solide obtenue après séchage de la solution par exemple à l'aide d'une technique de lyophilisation en vue d'une administration sous forme de poudre nasale ou de solution nasale reconstituée.

10

L'invention concerne également un diffuseur de type pulvérisateur ou nébuliseur comprenant la composition selon l'invention.

15 Dans le cas particulier de la composition objet de l'exemple 1 (cf. exemple 1 infra), le procédé de préparation utilisé est le suivant :

- Pour 10 ml de solution :

- 20 - Dans un récipient adapté muni d'un agitateur, introduire un volume d'eau représentant environ un volume compris entre 70% et 90% et de préférence 80 pour cent du poids du produit fini ;
- Introduire sous agitation modérée à une température comprise entre 50°C et 60°C, la quantité indiquée dans l'exemple 1 ci-dessous de lauroyl
25 L- proline (soit 6% du poids final du produit) ainsi que la quantité indiquée dans l'exemple 1 de sumatriptan (soit 6% du poids final du produit). La solution formée est limpide et peut être refroidie lentement sous agitation ;

- Maintenir l'agitation jusqu'au refroidissement puis compléter avec le volume d'eau nécessaire pour obtenir une solution dosée à 6% en poids de sumatriptan.

- 5 La solution ainsi obtenue est translucide et peut être répartie par exemple après une filtration stérilisante dans des systèmes de nébulisation préalablement stérilisés.

10 La composition selon la présente invention peut être utilisée dans différents domaines thérapeutiques, à des fins curatives dans le cadre d'affections aiguës ou chroniques, ainsi qu'à des fins préventives ou de diagnostic médical.

15 Ainsi, pour le traitement curatif d'affections aiguës, on pourra citer par exemple une composition selon l'invention comprenant du sumatriptan en tant qu'agent thérapeutique pour le traitement des crises de migraine.

20 Pour le traitement curatif d'affections chroniques, on pourra citer par exemple le traitement des troubles hormonaux primaires ou secondaires ainsi que des désordres métaboliques par des hormones peptidiques ou des analogues peptidiques de ces hormones comme la buséreline, la goséreline ou la nafaréline.

25 En ce qui concerne le traitement de type préventif, on pourra citer, à titre d'exemple, l'administration de molécules de nature antigénique dans le but d'induire une immunité vis-à-vis de maladies infectieuses. Ainsi l'agent thérapeutique utilisé peut être représenté par une protéine de nature antigénique ou une portion de cette protéine susceptible d'induire une réponse immunitaire. On notera que dans le cas d'un tel agent
30 thérapeutique, la composition de l'invention pourra être modifiée en vue

d'inclure des additifs (tels que des polymères d'origine naturelle comme le chitosan ou des polymères synthétiques issus de la condensation de l'oxyde d'éthylène, de propylène, de l'acide lactique ou glycolique ou de la condensation d'une combinaison de ceux-ci) permettant de prolonger le
5 temps de résidence de la composition sur la muqueuse nasale en vue d'accroître la réponse immunitaire au niveau mucosal.

L'invention peut aussi s'envisager pour des utilisations diagnostiques. Ainsi la desmopressine est un analogue peptidique de synthèse de la
10 vasopressine qui s'envisage notamment pour étudier le pouvoir de concentration du rein. Cet octapeptide peut être préparé selon l'invention en vue de cette utilisation diagnostique.

Les exemples ci après permettront de mieux appréhender la présente
15 invention. Toutefois, ces exemples ne sont donnés qu'à titre illustratif et ne doivent en aucun cas être regardés comme limitant la portée de ladite invention d'une quelconque manière.

Exemple 1 : obtention d'une composition comprenant un constituant de la
20 cocoyl proline, la lauroyl proline, et du sumatriptan

La composition est préparée comme suit :

- Introduction d'un volume d'eau représentant environ 80% du poids de
25 la composition obtenue *in fine* dans un récipient muni d'un agitateur ;
- Ajout d'une quantité souhaitée de lauroyl L-proline et d'agent thérapeutique sous agitation modérée à une température d'environ 50°C ;
- Refroidissement de la solution formée sous agitation.

30

On obtient la solution suivante (pour une dose unitaire d'administration d'un volume de 100 μ L) :

	- Sumatriptan	6 mg
	- lauroyl proline	6 mg
5	- Eau déminéralisée qsp	100 μ L

Une solution limpide de couleur jaune pâle est ainsi obtenue.

Exemple 2 : tolérance vis-à-vis de la muqueuse nasale

10

La composition présentée dans l'exemple 1 a été évaluée sur un modèle d'épithélium de cellules nasales humaines différenciées (obtenues à partir de cultures primaires).

15

Les résultats obtenus montrent que l'exposition pendant 2 heures d'incubation de cellules nasales humaines différenciées à la composition obtenue à l'exemple 1 (dose de 0,15 mg/cm², soit environ 4 fois la valeur de l'exposition à la dose thérapeutique envisagée) n'entraîne aucune incidence sur la viabilité cellulaire reflétant ainsi une très bonne tolérance du produit sur ce modèle de barrière épithéliale.

20

On note donc que l'exposition théorique au produit à la dose thérapeutique envisagée est de 0,04 mg/cm², ce qui correspond à l'administration de 6mg sur une surface de muqueuse de 150 cm². Ainsi l'exposition théorique de la solution à la dose thérapeutique envisagée est inférieure de quatre fois à la dose pour laquelle aucun effet d'irritation n'a été observé sur un épithélium reconstitué de cellules nasales ce qui permet d'envisager un intervalle de sécurité très favorable pour l'utilisation de la composition sur la muqueuse nasale.

30

Exemple 3 : tolérance vis-à-vis de la muqueuse nasale lorsque l'on substitue la lauroyl proline par la lauroyl valine

5 A titre d'exemple comparatif, la substitution de la proline au sein de la lauroyl proline par un autre acide aminé, en l'espèce la valine, sur une chaîne carbonée de même longueur de type lauroyl, permet d'obtenir un composé de structure voisine, la lauroyl valine, lequel diffère de la lauroyl proline uniquement par son acide aminé terminal.

10 L'homme du métier saura comment obtenir ou préparer la lauroyl valine et pourra, en tout état de cause, s'en procurer dans le commerce.

15 La lauroyl valine est ainsi substituée à la lauroyl proline dans la composition obtenue à l'exemple 1, préparée selon un mode opératoire identique.

Cette composition est ainsi évaluée sur le modèle cellulaire dans les mêmes conditions d'expérience que celles décrites dans l'exemple 2.

20 Cette composition comprenant de la lauroyl proline et du sumatriptan a entraîné dans les mêmes conditions d'essai une mortalité cellulaire voisine de 70%, traduisant ainsi une très mauvaise tolérance sur la muqueuse nasale.

25 Exemple 4 : tolérance vis-à-vis de la muqueuse nasale lorsque l'on substitue la lauroyl proline par la cocoyl valine

Une nouvelle composition est préparée dans les mêmes conditions que celle obtenue dans l'exemple 1 en substituant la lauroyl proline par la

cocoyl valine, c'est-à-dire en utilisant cette fois le mélange d'acide gras contenu dans l'huile coco. Le produit ainsi obtenu est la cocoyl valine.

5 La cocoyl valine est ainsi substituée à la lauroyl proline dans la composition obtenue selon l'exemple 1 et préparée suivant un mode opératoire identique.

10 Cette composition est évaluée sur un modèle cellulaire dans les mêmes conditions expérimentales que celles décrites dans l'exemple 2. Cette composition (sumatriptan + cocoyl valine) a entraîné une mortalité de près de 80% traduisant ainsi une très mauvaise tolérance sur la muqueuse nasale. On a pu ainsi démontrer, de manière tout à fait surprenante, que la nature de l'acide aminé terminal permet de moduler la tolérance sur la muqueuse nasale de façon très significative.

15

Exemple 5 : étude de réduction de dose

20 Cette étude a permis de démontrer que la composition selon l'invention obtenue dans l'exemple 1 possède un profil pharmacocinétique, après administration par voie nasale, supérieur à celui du profil commercial de référence actuel dosé à 20 mg.

25 Le produit de référence utilisé dans cet exemple est le sumatriptan commercialisé sous forme de spray nasal à 20 mg par la société GlaxoSmithKline (GSK). Son nom commercial est Imigrane® 20mg mais ce nom peut différer suivant les pays où le produit est commercialisé. L'homme du métier pourra facilement se procurer ce produit dont les spécifications sont résumées comme suit:

30 Produit indiqué pour le traitement des crises de migraine qui s'administre par voie nasale à la dose d'administration usuelle de 20mg de

sumatriptan, le produit se présentant sous la forme d'un spray nasal à usage unique délivrant un volume de 100µl par administration.

5 La demanderesse a de son côté préparé une composition selon l'exemple 1 dosée à seulement 6mg et a évalué de façon comparative les performances de cette préparation dans le cadre d'une étude réalisée chez 6 moutons, l'homme du métier connaissant le mouton comme l'espèce animale la plus appropriée pour réaliser une telle étude comparative.

10

Les résultats obtenus ont montré de façon surprenante que l'absorption du produit préparé selon l'invention, lequel ne comportait que 6mg de sumatriptan, était significativement plus élevée que celle du produit de référence disponible dans le commerce laquelle contenant 20mg de sumatriptan.

15

Ainsi, il a été possible, avec une dose réduite d'un facteur de 3,33, d'obtenir des concentrations plasmatiques de sumatriptan significativement plus élevées (jusqu'à dix fois plus) notamment durant les trente premières minutes après l'administration du produit, laissant préjuger une action plus intense du produit mais aussi plus rapide, cet effet étant particulièrement recherché par les patients migraineux, lesquels souhaitent un soulagement très rapide lors de la survenue d'une crise de migraine.

25

Il est ainsi démontré que le produit décrit selon l'exemple 1 pourrait être avantageusement utilisé pour traiter les crises de migraine chez les patients migraineux.

Revendications

- 5 1. Composition pharmaceutique administrable par voie nasale comprenant de la cocoyl proline ou au moins un de ses constituants, de préférence de la cocoyl L- proline ou au moins un de ses constituants, et un agent thérapeutique, ledit agent thérapeutique étant sélectionné dans le groupe constitué par les molécules thérapeutiques et les peptiques thérapeutiques.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, ladite composition comprenant comme unique constituant de la cocoyl proline la lauroyl proline, et de préférence la lauroyl L- proline.
- 15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, ladite composition ne comprenant pas d'agents irritants, tels que des surfactants et des solvants ou co-solvants organiques.
- 20 4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, dans laquelle la quantité d'agent thérapeutique est inférieure à 50 mg par dose unitaire d'administration, et de préférence inférieure à 10 mg par dose unitaire d'administration.
- 25 5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, dans laquelle le rapport molaire cocoyl proline ou au moins un de ses constituants /agent thérapeutique est inférieur à 50, et de préférence inférieur à 10, ledit rapport molaire étant avantageusement de l'ordre de 1/1.
- 30 6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, ladite composition comprenant un véhicule liquide aqueux ou pulvérulent.

7. Composition selon la revendication 6, ledit véhicule aqueux ou pulvérulent représentant plus de 50%, et de préférence plus de 75%, du volume de la dose unitaire à administrer.

5 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, ladite dose unitaire d'administration représentant un volume inférieur à 1 ml, et préférablement d'environ 100 µl.

10 9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle les molécules thérapeutiques sont choisies parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille :

- des antimigraineux comme les dérivés de triptans tels que le sumatriptan, le naratriptan et le rizatriptan,
- 15 - des anti-nauséeux comme les antagonistes 5-HT₃ tels que l'ondanstron, le granisetron et le dolasetron,
- des antalgiques comme les analgésiques morphiniques tels que le fentanyl, alfentanyl et sufentanyl,
- des hypnotiques comme le zolpidem,
- des anxiolytiques comme les benzodiazépines telles que le 20 diazépam, le triazolam et l'estazolam ;
et les peptides thérapeutiques sont choisis parmi :
- les peptides thérapeutiques de synthèse tels que la buséreline, la nafaréline et la goséreline,
- les peptides naturels dont la chaîne peptidique contient jusqu'à dix 25 acides aminés tels que le glutathion,
- les peptides de taille intermédiaire dont la chaîne peptidique contient jusqu'à cinquante acides aminés comme la calcitonine de saumon,
- les protéines thérapeutiques de plus grande taille dont la chaîne peptidique peut comporter plusieurs centaines d'acides aminés comme 30 la somatropine.

- 5 10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, dans laquelle ledit agent thérapeutique est une molécule thérapeutique appartenant à la famille des triptans, telle que le sumatriptan, le naratriptan ou le rizatriptan.
11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, pour son utilisation en tant que médicament administrable par voie nasale.
- 10 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, pour son utilisation par voie nasale en tant que médicament dans le traitement :
- 15 - de la migraine lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des antimigraineux comme les dérivés de triptans tels que le sumatriptan, le naratriptan et le rizatriptan ;
- des nausées lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des anti-nauséux comme les antagonistes 5-HT3 tels que l'ondanstron, le granisetron et le dolasetron ;
- 20 - de la douleur lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des antalgiques comme les analgésiques morphiniques tels que le fentanyl, alfentanyl et sufentanyl ;
- 25 - des troubles du sommeil lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des hypnotiques comme le zolpidem ;
- des troubles de l'anxiété lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi les molécules thérapeutiques appartenant à la famille des anxiolytiques comme les benzodiazépines telles que le diazépam, le triazolam et l'estazolam ;
- 30

- des maladies prolifératives ou des cancers, en particulier de nature hormono-dépendante, lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi le groupe des peptides de synthèse comme la nafaréline, la buséréline ou la goséréline ;
- 5 - des désordres hormonaux ou des troubles métaboliques lorsque l'agent thérapeutique est choisi parmi le groupe des peptides naturels de petite taille, à savoir jusqu'à dix acides aminés, de taille moyenne, à savoir entre onze et cinquante acides aminés, et de taille importante, à savoir un nombre d'acides aminés supérieur à cinquante, comme
- 10 respectivement le glutathion, la calcitonine et la somatropine.

13. Procédé d'obtention d'une composition selon l'une des revendications 1 à 10, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 15 a. Introduction d'un volume d'eau représentant entre 70% et 90%, et de préférence environ 80%, du poids de la composition obtenue *in fine* dans un récipient muni d'un agitateur ;
- b. Ajout d'une quantité souhaitée de cocoyl proline ou d'au
- 20 moins un de ses constituants et d'agent thérapeutique sous agitation modérée à une température d'environ 50°C ;
- c. Refroidissement de la solution formée sous agitation ;
- d. Ajout d'une quantité souhaitée d'eau afin d'obtenir une solution dûment dosée en agent thérapeutique.

25

14. Diffuseur de type pulvérisateur ou nébuliseur comprenant la composition selon l'une des revendications 1 à 10.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 741916
FR 1002068

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	US 4 837 026 A (RAJAKHYAKSHA VITHAL J [US]) 6 juin 1989 (1989-06-06) * colonne 4; composé 33 * * colonne 1 - colonne 13 * * revendication 1; exemple 20 * -----	1-14	A61K47/22 A61K9/72
Y	US 2004/248846 A1 (QUAY STEVEN C [US] ET AL) 9 décembre 2004 (2004-12-09) * page 4 - page 8; revendications 1, 28 * -----	1-14	
A	FR 2 935 378 A1 (SEPPIC SA [FR]) 5 mars 2010 (2010-03-05) * le document en entier * -----	1-14	
A	WO 02/076506 A1 (PHYSICA S A R L [FR]; CALVET NICOLAS [FR]) 3 octobre 2002 (2002-10-03) * le document en entier * -----	1-14	
A	FR 2 834 215 A1 (PHYSICA [FR]) 4 juillet 2003 (2003-07-04) * le document en entier * -----	1-14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 février 2011		Frelichowska, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		D : cité dans la demande	
A : arrière-plan technologique		L : cité pour d'autres raisons	
O : divulgation non-écrite		
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1002068 FA 741916**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-02-2011

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 4837026	A	06-06-1989	EP	0240554 A1	14-10-1987
			WO	8701935 A1	09-04-1987

US 2004248846	A1	09-12-2004	AUCUN		

FR 2935378	A1	05-03-2010	WO	2010023390 A1	04-03-2010

WO 02076506	A1	03-10-2002	CA	2441824 A1	03-10-2002
			EP	1372730 A1	02-01-2004
			FR	2828102 A1	07-02-2003
			US	2004147578 A1	29-07-2004

FR 2834215	A1	04-07-2003	AU	2002364684 A1	15-07-2003
			CA	2472124 A1	10-07-2003
			EP	1458415 A2	22-09-2004
			WO	03055528 A2	10-07-2003
			US	2005069513 A1	31-03-2005
